

Japanese Patent Application Kokai Publication No. (JP-A) H08-113583 (unexamined, published Japanese patent application) [Patent Document 3]; publication date: May 7, 1996

Title: Antitumor platinum (IV) complexes

5           This document discloses antitumor platinum (IV) complexes for use as anticancer agents, and agents for treating malignant tumors comprising the antitumor platinum (IV) complexes as an active ingredient. Platinum-based anticancer agents, such as cisplatin and carboplatin, have conventionally been used in the treatment of cancers such as ovarian cancer, bladder cancer, lung cancer, and head and neck cancer. However, these anticancer agents were  
10 intravenously injected and imposed a great burden on patients. Furthermore, the development of platinum-based anticancer agents against other types of cancer, such as brain tumors, was desired. This invention provides antitumor platinum (IV) complexes which are highly lipophilic. When used as an active ingredient of pharmaceuticals, the antitumor platinum (IV) complexes can be orally administered and provide a remarkable antitumor effect. The  
15 invention provides effective agents for treating malignant tumors which can be used in the treatment of tumors of various organs, including brain tumors.

The invention disclosed in this document relates to platinum-based antitumor agents for oral administration. However, the document does not mention any use of hydroxyapatite particles to support these antitumor agents.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-113583

(43) 公開日 平成8年(1996)5月7日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 15/00	F	9155-4H		
A 6 1 K 31/28	A D U	9455-4C		
33/24				

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平6-277037

(22) 出願日 平成6年(1994)10月17日

(71) 出願人 000217228

田中貴金属工業株式会社

東京都中央区日本橋茅場町2丁目6番6号

(72) 発明者 大西 潤治

神奈川県平塚市新町2番73号 田中貴金属  
工業株式会社技術開発センター内

(72) 発明者 古茂田 安伸

神奈川県平塚市新町2番73号 田中貴金属  
工業株式会社技術開発センター内

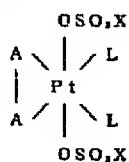
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍性白金 (I V) 錯体

(57) 【要約】

【目的】 より一層の抗腫瘍活性を有し、更に簡便な経口投与を志向した抗腫瘍性白金 (IV) 錯体、及び悪性腫瘍治療剤を提供する。

【構成】 一般式、化1 (式中、化2は化3で示される1、2-シクロアルカンジアミン、化4で示される2-アミノメチルシクロヘキシルアミン、化5で示される1、1-ジアミノメチルシクロヘキサン、O-フェニレンジアミン、エチレンジアミン又はプロピレンジアミンより選ばれるいずれか1種のジアミンである。又、化6は白金 (IV) にO、O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子であり、XはC<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキル又は芳香族アルキルである。) で表される白金 (IV) 錯体。

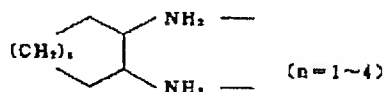
【化1】



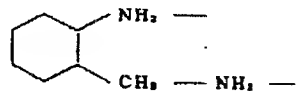
【化2】



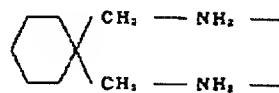
【化3】



【化4】



【化5】



【化6】

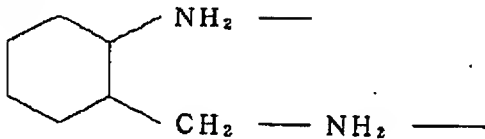


1

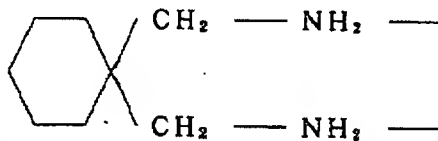
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式化1（式中、化2は化3で示される1、2-シクロアルカン（ $C_3 \sim C_7$ ）ジアミン（立体構造はシス（R、S-）、トランス-d（1S、2S-）又はトランス-l（1R、2R-）である。）、化4で示される2-アミノメチルシクロヘキシルアミン（立体構造はシス-l（R、R-）、シス-d（S、S-）、トランス-l（R、S）又はトランス-d（S、R-）である。）、化5で示される1、1-ジアミノメチルシクロヘキサン、O-フェニレンジアミン、エチレンジアミン又はプロピレンジアミンより選ばれるいずれか1種のジアミンである。又、化6は白金(IV)にO、O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子であり、Xは $C_{10} \sim C_{16}$ の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキル\*

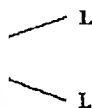
【化4】



【化5】

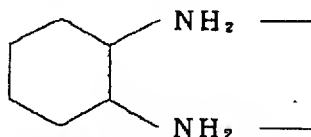


【化6】



【請求項2】 前記ジアミンが化7で示される1、2-シクロヘキサンジアミンであることを特徴とする請求項1記載の抗腫瘍性白金(IV)錯体。

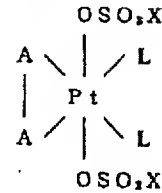
【化7】



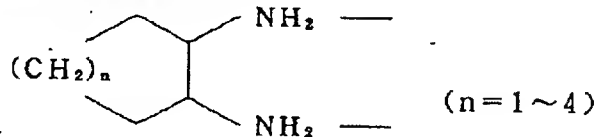
【請求項3】 前記配位子が化8で示されるオキサレート、化9で示される1、1-シクロブタンジカルボキシレート、あるいは化10で示されるマロナート、化11で示されるグリコレート及び各々の誘導体より選ばれる1種であることを特徴とする請求項1または2記載の抗腫瘍性白金(IV)錯体。

【化8】

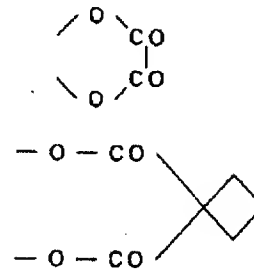
10 【化2】



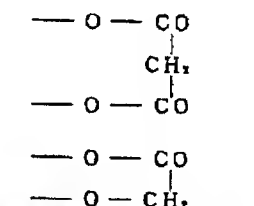
【化3】



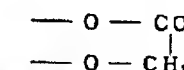
【化9】



【化10】

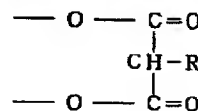


【化11】

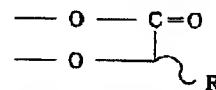


【請求項4】 前記誘導体が、化12又は化13においてRが $C_{10} \sim C_{16}$ の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキルあるいは芳香族アルキルのいずれか1種であることを特徴とする請求項3記載の抗腫瘍性白金(IV)。

【化12】



【化13】



【請求項5】 化1で表される抗腫瘍性白金(IV)錯体を有効成分とする悪性腫瘍治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

50 【産業上の利用分野】 本発明は、制癌剤として用いられ

る抗腫瘍性白金(IV)錯体及び、該白金(IV)錯体を有効成分とする悪性腫瘍治療剤に関する。

#### 【0002】

【従来の技術】従来、白金制癌剤薬剤としては、シスジクロアンミン白金(II)錯体（一般名シスプラチン）やカルボプラチンが、卵巣癌、膀胱癌、肺癌及び頭頸部癌を中心に使用されている。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の白金制癌剤では、静注投与されており、患者への負担が大きい一方、卵巣や睾丸以外の他の臓器の腫瘍（例えば脳腫瘍等）にも活性のある白金制癌剤の開発が望まれている。そこで、本発明はより一層の抗腫瘍活性を有し、更に簡便な経口投与を志向した抗腫瘍性白金(IV)錯体及び、該白金(IV)錯体を有効成分とする悪性腫瘍治療剤の提供を目的とする。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決するため、本発明の抗腫瘍性白金(IV)錯体は、一般式、化1（式中、化2は化3で示される1、2-シクロアルカン（ $C_3 \sim C_7$ ）ジアミン（立体構造はシス（R, S-）、トランス-d（1S, 2S-）又はトランス-l（1R, 2R-）である。）、化4で示される2-アミノメチルシクロヘキシルアミン（立体構造はシス-l（R, R-）、シス-d（S, S-）、トランス-l（R, S）又はトランス-d（S, R-）である。）、化5で示される1、1-ジアミノメチルシクロヘキサ

\*、O-フェニレンジアミン、エチレンジアミン又はプロピレンジアミンより選ばれるいずれか1種のジアミンである。又、化6は白金(IV)にO, O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子であり、Xは $C_1 \sim C_{10}$ の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキル又は芳香族アルキルである。）で表されることを特徴とする。前記ジアミンとしては化7で示される1、2-シクロヘキサジアミン（以下dachとよぶ）が特に好ましい。又、前記配位子は化8で示されるオキサレート、化9で示される1、1-シクロブタンジカルボキシレート、あるいは化10で示されるマロナート、化11で示されるグリコレート及び各々の誘導体より選ばれる1種であることが好ましい。前記誘導体は、化12又は化13においてRが $C_1 \sim C_{10}$ の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキルあるいは芳香族アルキルで表されるものである。

#### 【0005】

【作用】本発明の抗腫瘍性白金(IV)錯体においては、脂溶性が高く、薬剤の主成分として用いた場合、経口投与が可能であるとともに、抗腫瘍作用に優れている。

#### 【0006】

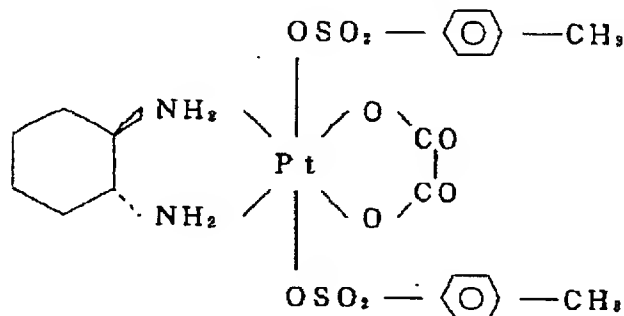
【実施例】以下、本発明の実施例について詳細に説明する。

#### 【0007】

【実施例1】Pt(oxalato)(OSO<sub>2</sub>p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-dach)化14の合成。

#### 【0008】

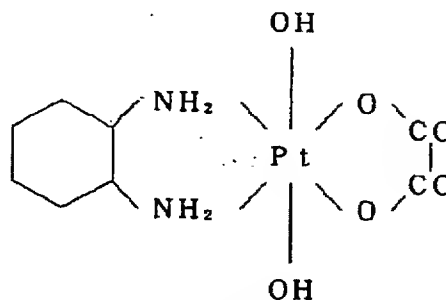
#### 【化14】



【0009】まず、Pt(oxalato)(OH)<sub>2</sub>(1-dach)化15 700mg (1.62mmol) を水7mlに懸濁したものと、p-トルエンスルホン酸・1水和物3.08g (16.2mmol) を水7mlに溶解したものとを加え、室温で8時間攪拌後、70℃の温度で1.5時間反応させた。

#### 【0010】

#### 【化15】



【0011】次いで、水を留去し、アセトンを加えて再結晶させ、Pt(oxalato)(OSO<sub>2</sub>p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-dach)・3H<sub>2</sub>O 700mg (収率58%)を得た。

【0012】上記化合物の赤外吸光分析結果は、 $3063\text{cm}^{-1}$  (NH)、 $1754\text{cm}^{-1}$  (C=O) であった。又、上記化合物の分析データは、表1に示すようになった。 \*

化合物	分子式 (分子量)	理論値 (%)			測定値 (%)		
		H	C	N	H	C	N
	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Pt} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ( 793.73 )	4.32	33.29	3.53	4.45	33.55	3.5

【0014】更に、上記化合物についてマウスの実験腫瘍、L1210に対する抗腫瘍性を調べた。CDF、マウスにL1210（移植細胞数はマウス当り $10^5$  個）を腹腔内に移植した後、翌日より第1日目、第5日目及び第9日目に、上記化合物を薬剤として表2に示す投与量で腹腔内に投与した。効果判定は、平均生存期間T/C (%)（薬剤投与群の平均生存日数/対照群の平均生存日数×100）でみた。L1210では平均生存期間T/C 125%以上を有効とし、その結果を表2に示す。一群は、6匹である。なお、表中のカッコ内の数字は、一群中の治癒したマウス数を示す。

【0015】

【表2】

化合物	平均生存期間延長率 T/C (%)		
	投与量 (mg/kg)		
	200	100	50
	91 T	329 (2)	337 (3)

【0016】表2から、本発明に係る化合物が抗腫瘍性を示すことが判る。

【0017】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の抗腫瘍性白金(IV)錯体によれば、抗腫瘍作用に優れ、又脂溶性が高いため、脳腫瘍をはじめとする各種の臓器腫瘍の治療に大変有効な悪性腫瘍治療剤を提供することが可能となる。